

# ХРОНИКА

**М.Н.Милый**

## НОВОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ (ПО МАТЕРИАЛАМ КОНГРЕССА ЕВРОПЕЙСКОГО РЕСПИРАТОРНОГО ОБЩЕСТВА)

Витебский государственный  
медицинский университет

С 17 по 21 сентября 2005 года в Копенгагене прошел очередной ежегодный конгресс Европейского Респираторного Общества, на котором были представлены некоторые новые и потенциально интересные для работников здравоохранения данные о лекарственной терапии наиболее распространенных заболеваний органов дыхания.

### Антибактериальная терапия пневмоний

Проблемой, традиционно притягивающей внимание белорусских исследователей и клиницистов, является антибактериальная терапия внегоспитальных пневмоний. В этой связи интересен тот факт, что единичные работы из представленных на конгрессе были посвящены исследованию эффективности конкретных режимов антибиотикотерапии внегоспитальной пневмонии. Ряд работ касался активности респираторных фторхинолонов в случае неэффективности стартовой антибактериальной терапии. В исследовании К. Karwat и соавторов [1] 25 пациентов с рентгенологически подтвержденной пневмонией и неэффективностью стартовой амбулаторной антибактериальной терапии были пролечены левофлоксацином (500 мг дважды в день внутривенно на протяжении 7 дней). В итоге, по окончании курса терапии отмечено достоверной снижение температуры тела, уровня С-реактивного белка, увеличение парциального давления кислорода в крови. При рентгенологическом исследовании легких на момент выписки у 16 больных отмечалось полное рентгенологическое разрешение, у 6 больных – частичная регрессия изменений. У 3 больных левофлоксацин пришлось сменить на дру-

гие препараты из-за не прекращавшейся лихорадки.

В другом исследовании [2] 19 пациентов с внегоспитальной пневмонией и неэффективностью стартовой терапии были пролечены моксифлоксацином. При этом 13 пациентам с нетяжелой пневмонией моксифлоксацин назначался по 0,4 один раз в сутки внутрь, а шестерым с тяжелой пневмонией – изначально 0,4 один раз в сутки внутривенно с последующей сменой на прием внутрь. К третьим суткам явная клиническая эффективность отмечалась у 18 пациентов, а к 14-м суткам полное выздоровление констатировано у 17 пациентов. У двух пациентов с неэффективностью моксифлоксацина были выделены резистентные штаммы *Ps. Aeruginosae*. В ходе терапии не было отмечено побочных эффектов, требовавших отмены препарата.

Из достаточно новых антимикробных препаратов проведена оценка эффективности при внегоспитальной пневмонии антибиотика карбапенемового ряда – эртапенема [3]. 75 пациентов старше 65 лет с внегоспитальной пневмонией получали 1,0 эртапенема 1 раз в сутки внутривенно, а 88 пациентов 0,5 кларитромицина дважды в день внутривенно. В исходе терапии клиническое излечение было отмечено у 96,2% пациентов в группе эртапенема и у 93,5% - в группе кларитромицина. Оба препарата обладали сходной переносимостью, а наиболее частым побочным эффектом была диарея.

Не меньший интерес, чем эффективность отдельных режимов антибиотикотерапии при внегоспитальной пневмонии вызывает изучение влияния следования клиническим рекомендациям на исходы терапии. Так, в исследовании Dambrava P. и соавторов проведена оценка влияния соответствия эмпирического выбора антибактериальной терапии клиническим рекомендациям Американского Торакального Общества 2001 года на исходы лечения у 829 пациентов [4]. По всей группе частота соответствия выбора антибиотика рекомендациям была 84,4%, но ниже в подгруппе тяжелых пневмоний. В случае сле-

дования клиническим рекомендациям смертность (4,1% против 14%), и длительность госпитализации (7,6 против 9,8 дня) были достоверно ниже в целом по выборке. При подгрупповом анализе снижение смертности от следования клиническим рекомендациям наблюдалось в категории тяжелых пневмоний (14% против 31,6%) но не при пневмониях средней тяжести.

#### **Клинические рекомендации по ведению хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ)**

В ходе конгресса произведена официальная презентация объединенных клинических рекомендаций Европейского Респираторного Общества и Американского Торакального Общества по стандартам диагностики и лечения пациентов с хроническими обструктивными болезнями легких [5]. Данные клинические рекомендации описывают эпидемиологию, патофизиологию, классификацию, стандарты обследования, не лекарственное лечение, а также лекарственную терапию стабильной и декомпенсированной ХОБЛ.

Касательно лекарственной терапии прежде всего постулируется слабая взаимосвязь изменений форсированной жизненной емкости легких за одну секунду (ФЖЕЛ<sub>1</sub>) с уменьшением остаточного объема легких, ограничением динамической гипервентиляции при физических нагрузках, параметрами, более важными, чем сама ФЖЕЛ<sub>1</sub> при тяжелой ХОБЛ. Таким образом, постулируется несостоятельность ФЖЕЛ<sub>1</sub>, как достаточного индикатора для оценки эффективности лекарственной терапии.

#### **Стабильная ХОБЛ**

Относительно бронходилататоров при стабильной ХОБЛ клиническими рекомендациями отмечаются большие позитивные сдвиги в симптоматике при терапии длительно действующими  $\beta_2$ -адреномиметиками, чем антихолинергиками короткого действия. Комбинированная терапия адреномиметиками и антихолинергиками (альбутерол/ипратропиум) вызывает большие изменения спирограммы, чем любой из данных препаратов в виде монотерапии. Отсутствуют надежные сравнительные данные о преимуществах конкретных длительно действующих  $\beta_2$ -адреномиметиков. Новый длительно действующий антихолинергик тиотропиум более эффективно, чем ипратропиум, уменьшает симптоматику, а также частоту обострений и госпитализаций. Отмечается слабая бронходилатирующая активность и фармакокинетически обусловленные трудности дозирования теофиллина.

Среди положительных эффектов ингаляционных отмечается их способность уменьшать гиперреактивность бронхов и улучшать ответ на бронходилататоры. У пациентов с тяжелым течением заболевания (ФЖЕЛ<sub>1</sub> < 50% должной) они уменьшают частоту обострений и улучшают качество жизни. В то же время, данные четырех больших проспективных исследований продолжительностью более 3 лет свидетельствуют, что ингаляционные глюкокортикоиды не способны уменьшить скорость снижения ФЖЕЛ<sub>1</sub>.

Клинические рекомендации приводят также оценку доказательности основных лекарственных средств при ХОБЛ (таблица 1).

Таблица 1

Влияние лекарственных средств на важные конечные точки при ХОБЛ

Показатель	Кратко действующие адреномиметики	Длительно действующие адреномиметики	Ипратропиума бромид	Тиотропиум	Ингаляционные глюкокортикоиды	Теофиллин
1	2	3	4	5	6	7
ФЖЕЛ <sub>1</sub>	+(А)	+(А)	+(А)	+(А)	+(А)	+(А)
Объемы легких	+(В)	+(В)	+(А)	+(А)	нет данных	+(В)

1	2	3	4	5	6	7
Одышка	+(A)	+(A)	+(A)	+(A)	+(B)	+(A)
Качество жизни	нет данных	+(A)	+(A)	+(A)	-(B)	+(B)
Обострения	нет данных	+(B)	+(A)	+(A)	+(A)	нет данных
Переносимость нагрузок	+(B)	+(B)	+(B)	+(B)	нет данных	+(B)
Утрата ФЖЕЛ <sub>1</sub>	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	-	нет данных
Смертность	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
Побочные эф- фекты	некоторые	некоторые	мало	мало	некоторые	много

+ положительный эффект; - отрицательный эффект

Уровни доказательности: А - крупные рандомизированные контролируемые исследования; В - менее крупные рандомизированные контролируемые исследования.

Отмечается достоверно более высокая эффективность комбинированной терапии длительно действующими  $\beta_2$ -адреномиметиками и ингаляционными глюкокортикоидами в плане уменьшения симптоматики и улучшения легочной функции. Комбинированная терапия особенно эффективна при тяжелой ХОБЛ с ФЖЕЛ<sub>1</sub> < 50 % должной.

#### **Обострение ХОБЛ**

Клинические рекомендации дают стереотипные схемы лекарственной терапии обострения ХОБЛ вне зависимости от места лечения (амбулаторное лечение, стационар, отделение реанимации). Рекомендуются комбинация бронходилататоров короткого и длительного действия, ингаляционных глюкокортикоидов и 30-40 мг преднизона в сутки внутрь на 10-14 дней. При повышенной гнойности или увеличении объема мокроты рекомендуется антибактериальная терапия исходя из местного паттерна антибиотикорезистентности. В качестве адекватной эмпирической антибактериальной терапии упоминаются защищенные аминопенициллины, цефалоспорины, доксициклин, макролиды (азитромицин, кларитромицин, диригитромицин, рокситромицин), респираторные фторхинолоны (гатифлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин).

#### **Фармакотерапия бронхиальной астмы**

Из фармакологической терапии бронхиальной астмы наиболее значительные исследования были посвящены комбинированной терапии. Представлена серия мета-анализов, посвященная комбинированному использованию длительно действующих  $\beta_2$ -адреномиметиков и ингаляционных глюкокортикоидов. Один из мета-анализов охватывал три рандомизированные контролируемые исследования, сравнивавшие комбинацию уменьшенной дозы ингаляционных глюкокортикоидов и длительно действующих  $\beta_2$ -адреномиметиков с простым уменьшением дозы ингаляционных глюкокортикоидов [6]. Не было достоверных различий в частоте тяжелых обострений астмы, требующих назначения системных глюкокортикоидов (относительный риск 1,0; 95% доверительный интервал от 0,76 до 1,32), и выбывании из исследования из-за отсутствия контроля астмы (относительный риск 0,82; 95% доверительный интервал от 0,5 до 1,35). Было отмечено большее увеличение ФЖЕЛ<sub>1</sub> в группе комбинированной терапии. Снижение дозы ингаляционных глюкокортикоидов было более успешным в группе комбинированной терапии, при этом суточную дозу беклометазона дипропионата удалось уменьшить в среднем на 253 мкг.

Представлены результаты Кокрановского обзора рандомизированных контролируемых клинических исследований,

сравнивавших эффективность увеличения дозы ингаляционных глюкокортикоидов против присоединения длительно действующих  $\beta_2$ -адреномиметиков в случае неадекватного контроля астмы на малых дозах ингаляционных глюкокортикоидов [7]. В мета-анализ включены 27 исследований на взрослых пациентах и 3 – на детях. В 20 исследованиях ФЖЕЛ<sub>1</sub> была меньше 80%, в 10 – выше 80%. В 8 исследованиях длительно действующие  $\beta_2$ -адреномиметики были представлены формотеролом, в 22 – сальметеролом. Средняя доза по беклометазону дипропионату изначально была 400 мкг в сутки, а в ветви увеличенной дозы – 800-1000 мкг в сутки. В итоге не было разницы в частоте тяжелых обострений астмы, требующих системных глюкокортикоидов (относительный риск 0,88; 95% доверительный интервал от 0,77 до 1,02). В группе комбинированной терапии отмечено большее увеличение ФЖЕЛ<sub>1</sub>, большее количество дней без симптомов астмы, меньшая частота использования коротко действующих  $\beta_2$ -адреномиметиков и выбывания из исследований из-за неадекватного контроля астмы. За исключением большей частоты тремора в группе комбинированной терапии, различий в частоте побочных эффектов не было.

В другом Кокрановском систематическом обзоре сравнивалась эффективность комбинации длительно действующих  $\beta_2$ -адреномиметиков и ингаляционных глюкокортикоидов против неизменной дозы последних [8]. В мета-анализ включено 18 исследований на взрослых пациентах и 8 на детях, давших в сумме 31 сравнение. В 17 исследованиях формотерол, а в 14 сальметерол были добавлены к 200-400 мкг беклометазона дипропионата. Присоединение длительно действующих  $\beta_2$ -адреномиметиков снизило частоту обострений астмы на 19% (относительный риск 0,81; 95% доверительный интервал от 0,73 до 0,9), увеличило ФЖЕЛ<sub>1</sub> (увеличение на 180 мл; 95% доверительный интервал от 110 до 240 мл), увеличило количество дней без симптомов, уменьшило частоту использования коротко действующих  $\beta_2$ -адреномиметиков и выбывания из-за плохого контроля астмы (относительный риск

0,5; 95% доверительный интервал от 0,4 до 0,7). При этом не отмечено достоверных различий в частоте побочных эффектов между группами (относительный риск 0,98; 95% доверительный интервал от 0,92 до 1,05).

Ряд представленных исследований был посвящен использованию новых противоастматических лекарственных средств в дополнение к исходной комплексной терапии в случае ее недостаточной эффективности при тяжелой бронхиальной астме. Исследована эффективность присоединения нового длительно действующего антихолинергического препарата тиотропиума у лиц с тяжелой бронхиальной астмой, плохо контролируемой на фоне комплексной терапии (флутиказона пропионат 800 мкг в сутки, сальметерол 100 мкг в сутки, теофиллин 400 мг в сутки и в большинстве случаев системные глюкокортикоиды или модификаторы лейкотриенов)[9]. В результате к 4-й неделе получено достоверное увеличение ФЖЕЛ<sub>1</sub> с 48,4 до 54,4% от должной, а ФЖЕЛ с 62,4 до 68,5% от должной. При этом не отмечено серьезных побочных эффектов.

Обращает на себя внимание серия мета-анализов относительно эффективности и переносимости модулятора синтеза IgE омализумаба при аллергической бронхиальной астме. Данная серия метаанализов включала 7 исследований, изучавших эффект дополнения терапии ингаляционными глюкокортикоидами с/без длительно действующих симпатомиметиков омализумабом (общая численность пациентов в группе омализумаба 2511 человек). В анализе, посвященном влиянию на ФЖЕЛ<sub>1</sub> [10], частота ее увеличения более чем на >200 мл в группе омализумаба была 29,1%, а в группе контроля - 26,4%. В то же время, частота уменьшения ФЖЕЛ<sub>1</sub> на > 200 мл в экспериментальной группе составила 17,5%, в контрольной – 26,1%. В итоге, разница в анализируемом показателе между группами была достоверной. По данным другого анализа [11], омализумаб на 38,6% уменьшал частоту обострений астмы в сравнении с контрольной группой. Преимущество омализумаба во влиянии на качество жизни [12] было небольшим

(значимое улучшение у 66,3% пациентов против 53,2% в контрольной группе).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Karwat K., Grabczak E., Chazan R. Efficacy and safety of levofloxacin treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients// *Eur Respir J* . – 2005 – suppl. 49 – P.637S.
2. Bontsevykh R.O., Pertseva T.O. The efficiency of moxifloxacin in community-acquired pneumonias treatment while the initial antibacterial therapy was inefficient// *Eur Respir J* . – 2005 – suppl. 49 – P.638S.
3. Zacharof A.K., Flevaris K.L., Petropoulos C.L., et al. Ertapenem therapy for community-acquired pneumonia in the elderly// *Eur Respir J* . – 2005 – suppl. 49 – P.638S.
4. Dambrava P.G., Peñarroja G., Aldabo I., et al. Relevance of correct antibiotic choice in community-acquired pneumonia// *Eur Respir J* . – 2005 – suppl. 49 – P.663S.
5. Celli B.R., MacNee W., et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper// *Eur Respir J* . – 2004 - № 6 – P. 932-946.
6. Powell H., Gibson P.G., Ducharme F.M. Inhaled long-acting beta-agonists as an inhaled corticosteroid-sparing agent for chronic asthma in adults// *Eur Respir J* . – 2005 – suppl. 49 – P.124S.
7. Greenstone I.R., Chroinin M.N., Zhang X., et al. Is the combination of long-acting  $\beta_2$ -agonists and inhaled steroids superior to higher ICS dose in children and adults with persistent asthma?// *Eur Respir J* . – 2005 – suppl. 49 – P.124S.
8. Chroinin M.N., Greenstone I.R., Zhang X., et al. Combination of inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists versus similar ICS dose in children and adults with persistent asthma// *Eur Respir J* . – 2005 – suppl. 49 – P.124S.
9. Suzuki N., Ito K., Yoshida N., et al. Effect of tiotropium bromide as an additional therapy in severe intractable asthmatics// *Eur Respir J* . – 2005 – suppl. 49 – P.49S.
10. Holgate S., Fox H., Hedgecock S., et al. Omalizumab significantly improves FEV<sub>1</sub> in patients with severe persistent allergic asthma: a pooled analysis// *Eur Respir J* . – 2005 – suppl. 49 – P.48S.
11. Buhl R., Fox H., Blogg M., et al. Add-on omalizumab therapy reduces clinically significant and severe asthma exacerbations, and improves FEV<sub>1</sub> in patients with severe persistent allergic asthma irrespective of age// *Eur Respir J* . – 2005 – suppl. 49 – P.48S.
12. Beeh K.-M., Fox H., Freeman P. R., et al. Omalizumab significantly improves quality of life in patients with severe persistent allergic asthma: a pooled analysis// *Eur Respir J* . – 2005 – suppl. 49 – P.49S.

\*\*\*\*\*